

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202391742** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.10.09**

(51) Int. Cl. *A23L 2/52* (2006.01)  
*A23L 27/30* (2016.01)  
*A23L 33/105* (2016.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.12.16**

---

(54) **КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ НАЦЕЛИВАНИЯ НА РЕЦЕПТОР КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ  
ГЛИКИРОВАНИЯ (RAGE) ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ СОСТОЯНИИ**

---

(31) **63/126,920**

(32) **2020.12.17**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/063676**

(87) **WO 2022/133011 2022.06.23**

(71) Заявитель:  
**САМИ-САБИНСА ГРУП ЛИМИТЕД  
(IN)**

(72) Изобретатель:

**Маджид Мухаммед (IN),  
Нагабхушанам Кальянам (US),  
Мундкур Лакшми (IN)**

(74) Представитель:

**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,  
Алексеев В.В., Галухина Д.В. (RU)**

---

(57) Изобретение относится к композициям и способам, включающим не менее 20 мас.% обогащенного бисдеметоксикуркумина (BDMC), для применения в ингибировании экспрессии рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) у субъекта с хроническим воспалительным состоянием. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP). Изобретение также включает применение вышеуказанной композиции для лечения хронического воспалительного состояния у субъекта.

**A1**

**202391742**

**202391742**

**A1**

## КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ НАЦЕЛИВАНИЯ НА РЕЦЕПТОР КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ (RAGE) ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ СОСТОЯНИИ

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Это заявка РСТ, испрашивающая приоритет по предварительной заявке США № 63126920, поданной 17 декабря 2020 г., содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение в целом относится к композициям для применения и способу ингибирования экспрессии рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) у субъекта с хроническим воспалительным состоянием с применением композиции, содержащей обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP). Изобретение также включает терапевтическое лечение хронического воспалительного состояния у субъекта с использованием вышеуказанной композиции.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0001] Неферментативное окисление белков и реакции гликирования приводят к образованию конечных продуктов гликирования (AGE). Осложненная почечная недостаточность, атеросклероз, диабет и старение являются некоторыми состояниями, при которых образуются AGE. Их уровень повышается при воспалительных состояниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, остеоартрит и осложнения, связанные с диализом, что свидетельствует об их неотъемлемой связи с хроническими воспалительными заболеваниями. Эти хронические воспалительные состояния могут увеличить риск ускоренного атеросклероза и его осложнений. И наоборот, гипоксические и ишемические реперфузионные повреждения являются быстрыми генераторами AGE и могут еще больше увеличить осложнения воспалительных заболеваний. Гипергликемия или диабет приводят к повышению уровня глюкозы в крови в кровотоке – состоянию, которое способствует образованию конечных продуктов гликирования (AGE). Чрезмерное воздействие глюкозы на клетки приводит к индуцированному глюкозой воспалению и другим связанным с ним патологическим расстройствам, механизм которых еще предстоит установить. И

существующая гипотеза ссылается на отложения AGE в тканях, приводящие к функциональной недостаточности органов (Lin et al. Curcumin inhibits gene expression of receptor for advanced glycation end-products (RAGE) in hepatic stellate cells in vitro by elevating PPAR $\gamma$  activity and attenuating oxidative stress, *British Journal of Pharmacology* 2212-2227 (2012)). AGE представляют собой разнообразные макромолекулы, среди которых карбоксиметиллизин (CML), карбоксиэтиллизин (CEL), пентозидин, глюкозепан, глиоксализиновый димер и амид лизина и гликолевой кислоты, и которые образованы неферментативным процессом гликирования белков и липидов. AGE индуцируют свои клеточные эффекты, взаимодействуя со своими рецепторами. Рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE) представляет собой повсеместный трансмембранный рецептор, который связывается с рядом эндогенных лигандов. Взаимодействие между AGE и RAGE инициирует сложный внутриклеточный сигнальный каскад, приводящий к выработке активных форм кислорода (АФК), иммуновоспалительным эффектам, клеточной пролиферации или апоптозу с сопутствующей активацией самой RAGE. В нескольких исследованиях была обнаружена корреляция между активностью RAGE и патологическими состояниями, такими как рак, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенерация. Хотя AGE может быть доброкачественным и неактивным, в нескольких исследованиях была обнаружена корреляция между активностью RAGE и патологическими состояниями, такими как рак, диабет, сердечно-сосудистые заболевания и нейродегенерация, что может быть причиной осложнений при хронических заболеваниях, таких как сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, рак, периферическая нейропатия, потеря чувствительности и слепота (Rehman et al. Effect of non-enzymatic glycosylation in the epigenetics of cancer, *Semin Cancer Biol.* Dec 2:S1044-579X(20) 30257 (2020); Laura et al. The AGE-RAGE Axis: Implications for AGE-Associated Arterial Diseases, *Frontiers in Genetics*, 8, 1-10 (2017)). Механизм действия, возникающий в результате связывания AGE-RAGE, приводит к стимуляции НАДФН-оксидазы (никотинамидадениндинуклеотидфосфат-Н-оксидазы), увеличению продукции активных форм кислорода (АФК) и, таким образом, регулированию экспрессии фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), фактора транскрипции ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), высвобождению цитокинов, воспалительной экспрессии и активации клеточной передачи сигнала. АФК, образующаяся во время активации RAGE, является источником окисления белка, образующего карбонильные соединения белка. Прямое

окисление боковых цепей остатков лизина, аргинина, пролина и треонина, среди других аминокислот, в реакции "первичного карбонилирования белка" приводит к образованию детектируемых DNPН (динитрофенилгидразин) белковых продуктов, обозначаемых как белковые продукты реакционноспособного карбонильного типа (RCS) (Suzuki et al. Protein carbonylation. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(3):323-325). Напротив, реакционноспособные карбонилы сахаров объединяются с аминогруппами белков, липидов или нуклеиновых кислот, образующих основания Шиффа, которые перестраиваются в продукты Амадори. В серии медленных реакций реакции Амадори, реакции Шиффа и Майяра в конечном итоге формируют AGE. Соединение Амадори может дополнительно разлагаться до различных конечных продуктов гликирования, включая реакционноспособные  $\alpha$ -дикарбонилы с высвобождением АФК, такие как супероксидный анион и пероксид водорода.  $\alpha$ -дикарбонилы, образующиеся в результате окислительного разложения основания Шиффа и аддуктов Амадори, а также во время автоокисления глюкозы, могут приводить к окислительному дезаминированию Lys посредством реакции Штрекера, что приводит к образованию 3-дезоксиглюкозона (3DG) и метилглиоксаля (MG) (Ros et al. Protein Carbonylation (Principles, Analysis, and Biological Implications) Diversity of Protein Carbonylation Pathways., 48–8 (2017)). Соединения  $\alpha$ -дикарбонилы также образуются *in vivo* при перекисном окислении липидов, автоокислении глюкозы или метаболизме глюкозы. Реакция глиоксаля (GO) и метилглиоксаля (MGO) с остатками лизина и аргинина в белках приводит к образованию AGE, таких как карбоксиметиллизин (CML), карбоксиэтиллизин (CEL) и аргпиримидин (ArgP). Таким образом, образование AGE, белковых карбонилы и их взаимодействие с RAGE и последующим окислительным стрессом и воспалением тесно связаны. Повышение равновесных уровней RCS и AGE приводит к карбонильному стрессу, нарушающему нормальный метаболизм. RCS являются повсеместно распространенными соединениями с относительно высоким временем полураспада и стабильностью, особенно по сравнению с активными формами кислорода (АФК). Низкая молекулярная масса, незаряженная структура и относительно высокая стабильность RCS позволяют им проходить биологические мембраны, диффундировать через периферическое кровообращение и даже проходить гематоэнцефалический барьер. RCS-производные гликирования в виде метилглиоксаля, глиоксаля, 3-дезоксифруктозы, глюкозона и 3-дезоксиглюкозона примерно в 20000 раз более реакционноспособны, чем восстанавливающие углеводы. Болезнь Альцгеймера (БА), ревматоидный артрит, диабет, сепсис, хроническая

почечная недостаточность и респираторный дистресс-синдром являются одними из состояний, при которых повышается карбонилирование белка (Isabella et al. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress, 329(1), 23-38 (2003)). Формирование AGE ускоряется при гипергликемии, окислительном стрессе, старении и воспалении (Laura et al. The AGE-RAGE Axis: Implications for AGE-Associated Arterial Diseases, *Frontiers in Genetics*, 8, 1-10 (2017)). Хотя AGE может быть доброкачественным и неактивным, он может быть причиной осложнений при хронических заболеваниях, таких как сахарный диабет II типа, сердечно-сосудистые заболевания, болезнь Альцгеймера, рак, периферическая нейропатия, потеря чувствительности и слепота (Rehman et al. Effect of non-enzymatic glycosylation in the epigenetics of cancer, *Semin Cancer Biol. Dec 2:S1044-579X(20) 30257* (2020)). Снижение гликирования, экспрессии RAGE и карбонилирования белка может в конечном итоге снизить окислительный и карбонильный стресс, что может быть полезным при хронических воспалительных состояниях. RAGE является привлекательной мишенью для разработки ингибиторов для лечения этих состояний в качестве потенциального биомаркера для нескольких заболеваний. Измененные уровни циркуляции RAGE были выявлены у пациентов с диабетическими осложнениями, сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнью Альцгеймера. RAGE был исследован как потенциальная мишень для терапии рака, сердечно-сосудистых заболеваний и нейродегенерации (Salvatore et al. Targeting the Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective, 60(17), 7213-7232 (2017)).

[0002] Многочисленные исследования свидетельствуют об опосредованном диабетом развитии атеросклероза, предполагая роль RAGE в формировании атеросклеротического поражения и стимулировании провоспалительных путей. В одном из исследований у больных диабетом RAGE<sup>-/-</sup>/apoE<sup>-/-</sup> мышей наблюдалось значительное снижение уровня AGE, а также уменьшение воспалительной реакции с уменьшением накопления макрофагов, экспрессии цитокинов и хемокинов (Paavonen et al. Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Deficiency Attenuates the Development of Atherosclerosis in Diabetes, *Diabetes*, 57, 2461-2469 (2008)). Это также подтверждается многочисленными исследованиями, показывающими ингибирование активации RAGE с использованием нейтрализующих антител или растворимого RAGE (Park et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation end products. *Nat Med* 4, 1025–1031 (1998); Bucciarelli et al. RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice.

Circulation 106, 2827–2835 (2002); Sakaguchi et al. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. J Clin Invest 111, 959-972 (2003)).

[0003] Сообщалось о роли куркумина в ослаблении эффектов при передаче сигналов RAGE, ингибировании накопления AGE и экспрессии RAGE у экспериментальных крыс с диабетом (Lin et al. Куркумин ингибирует экспрессию гена рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) в звездчатых клетках печени *in vitro* путем повышения активности PPAR $\gamma$  и ослабления окислительного стресса, British Journal of Pharmacology 166 2212-2227 (2012)); Yu et al. Curcumin Alleviates Diabetic Cardiomyopathy in Experimental Diabetic Rats, PLOS One 7(12) 1-11)). Но коммерчески доступный куркумин включает три куркуминоида, 72-77% куркумина, 14-18% диметоксикуркумина и 3-5% бисдеметоксикуркумина. И большая фракция куркумина делает его гидрофобным и тем самым влияет на биодоступность и абсорбцию (Pushpakumari et al. Enhancing the Absorption of Curcuminoids from Formulated Turmeric Extracts, 6(6) 2468-2476 (2015)). Биологические свойства куркумина, бисдеметоксикуркумина и деметоксикуркумина различаются при различных состояниях, и в последнее время бисдеметоксикуркумин и деметоксикуркумин привлекают большое внимание благодаря их аналогичной и превосходящей эффективности по сравнению с куркумином при лечении определенных состояний (Majeed et al., Reductive Metabolites of Curcuminoids, Nutriscience Publishers LLC, 2019). Фармакологическая задача, связанная с нацеливанием на RAGE, включает не только контроль экспрессии гена воспаления, но и контроль активации NF- $\kappa$ B, которая индуцирует экспрессию RAGE в петле прямой связи (Armando et al. Inhibition of RAGE Axis Signalling: A Pharmacological Challenge, Current Drug Targets, 20, 340-346, (2019)). Были получены многообещающие результаты с блокирующими пептидами и антителами, поднятыми против RAGE, но сталкивающимися с ограниченным применением из-за его ограничений в качестве терапевтического соединения (Arumugam T et al. S100P-derived RAGE antagonistic peptide reduces tumor growth and metastasis. Clin Cancer Res. 18(16): 4356-64 (2012); Kokkola et al. Successful treatment of collagen-induced arthritis in mice and rats by targeting extracellular high mobility group box chromosomal protein 1 activity. Arthritis Rheum 48(7): 2052-8 (2003)). Кроме того, несколько малых молекул, таких как TTP488, азелирагон, пиоглитазон, агонист PPAR $\gamma$ , также блокируют передачу сигналов RAGE (Salvatore et al. Targeting the Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE): A Medicinal Chemistry Perspective, 60(17), 7213-7232 (2017); Burstein et al. Effect of TTP488 in

patients with mild to moderate Alzheimer's disease. BMC Neurol.14, 12 (2014); Burstein et al. Development of azeliragon, an oral small molecule antagonist of the receptor for advanced glycation end products, for the potential slowing of loss of cognition in mild Alzheimer's disease, J Prev Alzheimers Dis 5(2): 149-54 (2018)). Учитывая сложность, связанную с нацеливанием на RAGE, и с очень ограниченным списком соединений в клинических испытаниях, существует необходимость в новых способах нацеливания на RAGE, особенно на те, которые являются безопасными, менее токсичными.

### ЦЕЛИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Основной целью изобретения является обеспечение композиции для применения и способа ингибирования экспрессии RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием с применением композиции, содержащей обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

[0005] В еще одной основной задаче изобретения обеспечены композиция для применения и способ терапевтического лечения RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием с композицией, содержащей обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее чем на 20 мас.%, обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее чем на 20 мас.% Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Изобретение в целом решает вышеуказанные проблемы, упомянутые в уровне техники, охватывая способ и композицию для применения в ингибировании экспрессии RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием с использованием композиции, содержащей обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

[0007] Первый аспект изобретения относится к композиции для применения для ингибирования экспрессии RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием, причем композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

[0008] В еще одном аспекте изобретение относится к композиции для применения в терапевтическом лечении хронического воспалительного состояния у субъекта, причем композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

[0009] В другом аспекте изобретение относится к способу ингибирования экспрессии RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием, причем композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

[00010] В другом аспекте изобретение относится к способу лечения хронического воспалительного состояния у субъекта, включающему введение указанному субъекту композиции, которая содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

[0011] Более широкий объем применения настоящего изобретения будет очевиден из подробного описания ниже. Однако следует понимать, что приведенное ниже подробное описание и конкретные примеры, указывающие на предпочтительные варианты осуществления изобретения, не должны толковаться как ограничения изобретения, и специалисты в данной области техники могут вносить различные изменения и модификации, такие как изменение диапазона концентраций используемых образцов, производных/аналогов куркуминоидов, BAP, экспериментальных условий, выбора млекопитающих, которые находятся в пределах сущности и объема изобретения из этого подробного описания.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0012] На фиг. 1 показано влияние AC3, BAP и их комбинаций на экспрессию RAGE в поджелудочной железе. \*  $P < 0,05$ .

[0013] На фиг. 2 показано влияние AC3, BAP и их комбинаций на эффект антигликирования в поджелудочной железе. \*  $P < 0,05$ .

#### ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Некоторые определения

[0014] Все термины, используемые в настоящей заявке, имеют обычное значение, известное в предшествующем уровне техники, если не указано иное. Ниже объясняются несколько других конкретных определений, используемых в настоящем изобретении, которые применяются во всем этом описании. Формула изобретения содержит более широкое определение, если не указано иное.

[0015] В настоящей заявке любая ссылка на образец относится либо к одному, либо к комбинации следующих агентов, что приводит к описанному терапевтическому эффекту. Агенты включают, обогащенную BDMC композицию, которая относится к композиции куркуминоидов, содержащей по меньшей мере 20 мас.% BDMC. Более конкретно, AC3 представляет собой предпочтительные куркуминоиды, используемые в настоящем изобретении, и любая ссылка на куркуминоиды представляет собой AC3, который представляет собой 20-50 мас.% бисдеметоксикуркумина, 10-25 мас.% деметоксикуркумина и 30-50 мас.% куркумина, и ВАР относится к  $\beta$ -амирина пальмитату. Любая ссылка на комплекс С3, который представляет собой 75-81% куркумина, 15-19% деметоксикуркумина и 2,2-6,5% бисдеметоксикуркумина. Кроме того, куркуминоиды относятся к BDMC, DMC или AC3 в зависимости от раскрытого примера.

[0016] Терапевтический контроль или контроль относится к условию эффективного улучшения состояний, описанных в настоящем изобретении. Любая ссылка на контроль в этом описании относится к контролю диабета, необработанному контролю, метформиновому контролю в эксперименте и рассмотренным примерам.

[0017] Изобретение в целом охватывает способ и композицию для применения в ингибировании экспрессии RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием, причем композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Изобретение также охватывает композицию для применения в терапевтическом лечении хронического воспалительного состояния у субъекта, причем композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. Кроме того, изобретение также охватывает способ лечения хронического воспалительного состояния у субъекта, причем указанному субъекту вводят композицию, содержащую обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. При этом композиция содержит 20-50 мас. % BDMC, 10-25 мас. % деметоксикуркумина (DMC) и 30-50 мас. % куркумина, причем общее количество куркуминоидов в композиции находится в диапазоне 20-95

мас. %. Композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP). В родственном аспекте субъект представляет собой млекопитающее.

[0018] В наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к композиции для применения в ингибировании экспрессии RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием, где композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. В другом аспекте этого варианта реализации композиция содержит 20-50 мас.% BDMC, 10-25 мас.% деметоксикуркумина (DMC) и 30-50 мас.% куркумина, при этом общее количество куркуминоидов в композиции находится в диапазоне 20-95 мас.%. В родственном аспекте этого варианта реализации композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP). В родственном аспекте субъект представляет собой млекопитающее.

[0019] В другом наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к композиции для применения в терапевтическом лечении хронического воспалительного состояния у субъекта, где композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. В другом аспекте этого варианта реализации композиция содержит 20-50 мас.% BDMC, 10-25 мас.% деметоксикуркумина (DMC) и 30-50 мас.% куркумина, при этом общее количество куркуминоидов в композиции находится в диапазоне 20-95 мас.%. В родственном аспекте этого варианта реализации композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP). В родственном аспекте субъект представляет собой млекопитающее.

[0020] В другом наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу ингибирования экспрессии RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием, включающему (a) идентификацию указанного субъекта с хроническим воспалительным состоянием; b) введение указанному субъекту композиции, содержащей обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. В другом аспекте этого варианта реализации композиция содержит 20-50 мас.% BDMC, 10-25 мас.% деметоксикуркумина (DMC) и 30-50 мас.% куркумина, при этом общее количество куркуминоидов в композиции находится в диапазоне 20-95 мас.%. В родственном аспекте этого варианта реализации композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP). В родственном аспекте субъект представляет собой млекопитающее.

[0021] В еще одном наиболее предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения хронического воспалительного состояния у субъекта, включающему (а) идентификацию указанного субъекта с хроническим воспалительным состоянием; б) введение указанному субъекту композиции, содержащей обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас.%. В другом аспекте этого варианта реализации композиция содержит 20-50 мас.% BDMC, 10-25 мас.% деметоксикуркумина (DMC) и 30-50 мас.% куркумина, при этом общее количество куркуминоидов в композиции находится в диапазоне 20-95 мас.%. В родственном аспекте этого варианта реализации композиция дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP). В родственном аспекте субъект представляет собой млекопитающее.

[0022] В родственных вариантах осуществления изобретения ингибирование экспрессии RAGE у субъекта с хроническим воспалительным состоянием достигается путем снижения экспрессии маркеров воспаления, снижения окислительного стресса и снижения уровней гликирования. Дополнительный аспект данного изобретения заключается в том, что ингибирование RAGE достигается куркуминоидами, BAP или их комбинацией, выбранными из диапазона 1-10 мкг/мл или предпочтительно из 2-8 мкг/мл или предпочтительно из 4-6 мкг/мл (пример 1, таблицы 1-3). В другом связанном аспекте этого варианта осуществления снижение экспрессии RAGE достигается куркуминоидами, BAP или их комбинацией, что приводит к снижению экспрессии RAGE. Экспрессия RAGE была увеличена у крыс с диабетом. BAP не влиял на экспрессию AC3 RAGE поджелудочной железы, снижая экспрессию на 30,3%. Комбинация снижала экспрессию на 44,6 и 76,7% соответственно, в то время как метформин был эффективен в снижении на 6,9% (фиг. 1, пример 3). В родственном аспекте этого варианта осуществления изобретения снижение экспрессии воспалительного маркера (TNF- $\alpha$ , IL6, IL-1 $\beta$ ) достигается путем обработки куркуминоидами, BAP или комбинацией. Указанные комбинации показали 20-50-кратное снижение по сравнению с контролем при диабете, и эффект был более выраженным при использовании 100 мг/кг куркуминоидов и 200 мкг/кг BAP по сравнению с индивидуальным лечением (таблица 6, пример 3). В другом аспекте этого варианта осуществления изобретения снижение окислительного стресса у субъекта достигается с помощью куркуминоидов, BAP или их комбинации. Комбинации имели лучший эффект с 3-4-кратным снижением по сравнению с BAP с 2-кратным снижением по сравнению с контролем диабета (Таблица 7, Пример 4). В другом

аспекте этого варианта осуществления изобретения сниженные уровни гликанов достигаются путем обработки куркуминоидами, ВАР или комбинацией. Эффект карбонилирования белка ингибировался в 6-10 раз при индивидуальном применении куркуминоидов или ВАР, и комбинация обеспечивала 20-кратное изменение по сравнению с гипергликемическим контролем (фиг. 2, пример 5). В родственном аспекте субъект представляет собой млекопитающее.

[0023] В родственных вариантах осуществления изобретения терапевтические эффекты у субъекта достигаются путем обработки куркуминоидами, ВАР в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг. Более предпочтительно куркуминоиды 1-100 мг/кг или более предпочтительно 50-100 мг/кг или наиболее предпочтительно 100 мг/кг. ВАР выбирают из диапазона 50-200 мкг/кг или более предпочтительно 50 мкг/кг или наиболее предпочтительно 50 мкг/кг или 200 мкг/кг. Комбинация куркуминоидов и ВАР выбрана из диапазона от 50 мкг/кг до 100 мг/кг или более предпочтительно ВАР при 50 мкг/кг или 200 мкг/кг и куркуминоиды при 100 мг/кг. В родственных вариантах осуществления изобретения хроническое воспалительное состояние выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета II типа, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, рака, периферической нейропатии, сенсорных потерь и слепоты. В родственном аспекте субъект представляет собой млекопитающее.

[0046] В другом родственном варианте осуществления композиция дополнительно содержит стабилизирующие агенты, усилители биодоступности и антиоксиданты, фармацевтически или нутрицевтически или космецевтически приемлемые эксципиенты и усилители, и подходящим образом составлена для перорального введения в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательного мармелада, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных изделий, конфет или пищевых продуктов (Пример 7). Специалисту в данной области техники вполне по силам придумать подходящий состав для введения.

[0025] В другом варианте осуществления изобретения раскрыто ингибирование DPP4 (дипептидилпептидазы-4),  $\alpha$ -глюкозидазы и антиглицидирования с использованием композиции АС3, С3 или отдельных куркуминоидов (таблицы 8-11).

[0026] Другие модификации и вариации изобретения будут очевидны специалистам в данной области из приведенного выше описания и идей. Таким образом, хотя здесь были конкретно описаны только определенные варианты осуществления изобретения, очевидно, что в них могут быть внесены многочисленные модификации без отклонения от сущности и объема изобретения.

## ПРИМЕРЫ

[0027] Пример 1: Антигликирование – мера по предотвращению образования конечных продуктов гликирования *in vitro*

[0028] Гликирование представляет собой неферментативную реакцию гликозилирования, включающую аминокетогруппы белков, липидов или нуклеиновых кислот с сахарными альдегидными или кетогруппами, приводящую к образованию конечных продуктов гликирования (AGE) (Yamagishi et al. Pathologic role of dietary advanced glycation end products in cardiometabolic disorders, and therapeutic intervention, *Nutrition*, 32(2), 157-65 (2016)). Реакционноспособные карбонилы сахаров объединяются с аминокетогруппами белков, липидов или нуклеиновых кислот, образующих основания Шиффа, которые перестраиваются в продукты Амадори. В серии медленных реакций реакции Амадори, реакции Шиффа и Майяра в конечном итоге формируют AGE. Хотя гликирование происходит медленно *in vivo*, продукты гликирования обладают длительными эффектами. Влияние исследуемых веществ на предотвращение формирования AGE оценивали *in vitro*

[0029] Антигликирующую активность оценивали, как описано ранее (Sero et al. Tuning a 96-Well Microtiter Plate Fluorescence-Based Assay to Identify AGE Inhibitors in Crude Plant Extracts). Вкратце, 10 мкл различных концентраций образца добавляли к 40 мкл 25 мг/мл бычьего сывороточного альбумина и 50 мкл 150 мг/мл D-рибозы в 96-луночном черном микропланшете. D-рибоза с буфером служила в качестве контроля. Планшет, содержащий смесь, инкубировали в течение 24 ч при 37 °С. Конечный продукт гликирования обнаруживали путем измерения интенсивности флуоресценции при Ex/Em 390/460 нм с использованием считывателя микропланшетов BMG FLUOstar Optima. Образование AGE (неферментативная реакция между белком (BSA) и сахаром (рибозой)) ингибировалось АСЗ в зависимости от концентрации (таблица 2). ВАР был слабым ингибитором образования AGE (таблица 1). Комбинация АСЗ и ВАР может синергетически увеличивать ингибирование гликирования *in vitro* (таблица 3).

[0030] Таблицы 1 и 2: Ингибирование в зависимости от концентрации ВАР и АСЗ

Концентрация ВАР (мкг/мл)	Процент ингибирования	Концентрация АСЗ (мкг/мл)	Процент ингибирования
1	0	4	11,10
2	11,92	6	17,91

4	9,67	8	16,48
---	------	---	-------

[0031] Таблица 3: Ингибирование комбинации АСЗ ВАР в зависимости от концентрации

Концентрация АСЗ:ВАР (мкг/мл)	Процент ингибирования
4:1	21,04
4:2	16,71
4:4	22,37

[0032] Пример 2: Ингибирование AGE и RAGE в физиологических условиях на примере диабета.

[0033] Для изучения влияния взаимодействия AGE и RAGE и их патологических последствий в качестве модели использовали диабет, вызванный диетой.

[0034] Крысам Wistar (150 г) давали диету с высоким содержанием жиров и фруктозы (HFFD) для индуцированного диабета 2 типа (T2D). HFFD индуцирует развитие диабета, связанного с долгосрочными метаболическими нарушениями, включая гипергликемию натощак, пре- и постпрандиальную гиперинсулинемию, резистентность к инсулину, непереносимость глюкозы и дислипидемию. У животных при HFFD наблюдаются осложнения, связанные с T2D, такие как стеатоз печени, осложненный фиброзом, воспалением, гиперлептинемией и эндотелиальной дисфункцией.

[0035] Крысам совместно вводили АСЗ (100 мг/кг), ВАР (200 мкг/кг), ВАР и АСЗ (200 мкг и 100 мг /кг), ВАР и АСЗ (50 мкг и 100 мг /кг), и метформин в качестве положительного контроля при 100 мг/кг вместе с HFFD в течение 90 дней (таблица 4). Органы собирали в конце эксперимента для оценки влияния добавок на экспрессию RAGE, окислительный стресс и воспаление.

[0036] Таблица 4: Животные (крысы) группы исследования

№ группы	Группа лечения	Доза	Количество животных
1	Контроль	—	6
2	Контроль HFFD	Гипергликемия, вызванная	6

		высоким содержанием жиров и фруктозы	
3	ВАР	200 мг/кг	6
4	АСЗ	100 мг/кг	6
5	АСЗ плюс ВАР	100 мг/кг плюс 50 мкг/кг	6
6	АСЗ плюс ВАР	100 мг/кг плюс 200 мкг/кг	6
7	Метформин Положительный контроль	100 мг/кг	6

[0037] Пример 3: Экспрессия RAGE в поджелудочной железе

[0038] ДНК экстрагировали из образца поджелудочной железы с использованием метода тризола. Ткани поджелудочной железы гомогенизировали в жидком азоте с последующей экстракцией тризолом и ДНКазой для удаления любых следов ДНК. кДНК первой цепи получали из образцов РНК с использованием олиго dT-праймеров и обратной транскриптазы Superscript III (набор для синтеза кДНК, Invitrogen™). Количественную ПЦР в реальном времени (кПЦР-РВ) проводили с использованием флуоресцентного красителя SYBR Green I с использованием Light cycler 96 в соответствии с инструкциями производителя (Light Cycler® FastStart DNA Master SYBR Green I, Roche). Праймеры, используемые для анализа, приведены в таблице 5. Ген бета-актина использовали в качестве гена ведения домашнего хозяйства. Экспрессию гена-мишени в каждом испытуемом образце определяли путем относительного количественного определения с использованием сравнительного метода Ct ( $\Delta\Delta Ct$ ).

[0039] Экспрессия RAGE была повышена у крыс с диабетом. ВАР не влиял на экспрессию АСЗ RAGE поджелудочной железы, снижая экспрессию на 30,3%. Комбинация снижала экспрессию на 44,6 и 76,7% соответственно, в то время как метформин был эффективен в снижении на 6,9% (фиг. 1).

[0040] Таблица 5: Список праймеров для экспрессии маркера

№	Название олигомера	Последовательность от 5' до 3'
1	R RAGE F R RAGE R	ACAGAAACCGGTGATGAAGG Seq ID-1 CTCTCCTCGAGTCTGGGTTG Seq ID-2

2	R Beta actin F R Бета-актин R	CCCGCGAGTACAACCTTCT Seq ID-3 CGTCATCCATGGCGAACT Seq ID-4
3	R TNF альфа F R TNF альфа R	ACTGAACTTCGGGGTGATTG Seq ID-5 GCTTGGTGGTTTGCTACGAC Seq ID-6
4	R IL-6 F R IL-6 R	CTCTCCGCAAGAGACTTCCAG Seq ID-7 TTCTGACAGTGCATCATCGCT Seq ID- 8
5	R IL-1beta F R IL-1beta R	CACCTTCTTTTCCTTCATCTTTG Seq ID- 9 GTCGTTGCTTGTCTCTCCTTGTA Seq ID- 10

[0041] Таблица 6: Уровни экспрессии маркеров

Маркер	Норма	При диабете	ВАР 200 мг/кг	АС3 (100 мг/кг)	АС3+ВАР 100 мг/кг + 50 мкг/кг	АС3+ВАР 100 мг/кг + 200 мкг/кг	Met
TNF- $\alpha$	1	1,73 $\pm$ 0,34	2,01 $\pm$ 0,31	1,60 $\pm$ 0,36	1,33 $\pm$ 0,01	0,91 $\pm$ 0,06	0,91 $\pm$ 0,22
IL-6	1	1,60 $\pm$ 0,09	2,09 $\pm$ 0,08	1,47 $\pm$ 0,14	1,25 $\pm$ 0,20	0,89 $\pm$ 0,14	1,04 $\pm$ 0,12
IL-1 $\beta$	1	1,66 $\pm$ 0,04	1,62 $\pm$ 0,11	1,47 $\pm$ 0,18	0,73 $\pm$ 0,04	0,70 $\pm$ 0,12	0,89 $\pm$ 0,05

[0042] Экспрессия воспалительных цитокинов была увеличена у крыс с диабетом по сравнению с контролем. ВАР при 200 мкг/кг не был эффективен для снижения экспрессии цитокинов в поджелудочной железе, в то время как АС3 был минимально активным. Комбинация была высокоэффективной в снижении уровней экспрессии воспалительных цитокинов (таблица 6) ( $p < 0,05$ ).

[0043] Пример 4: Оценка окислительного стресса

[0044] Уровень окислительного стресса в ткани оценивали с использованием 20,70-дихлорфлуоресцина диацетата (DCFDA), флуорогенного красителя, который измеряет активность гидроксила, пероксила и других активных форм кислорода (АФК). Вкратце, аликвоту тканевых гомогенатов (10 мкл) смешивали со 150 мкл раствора этанола DCFDA до конечной концентрации 10 мМ. После инкубации в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте измеряли флуоресценцию с длинами волн возбуждения и излучения 488 и 520 нм. Чем выше флуоресценция, тем

выше окислительный стресс. Снижение окислительного стресса у субъекта достигается куркуминоидами, ВАР или их комбинацией. Комбинации имели лучший эффект с 3-4-кратным снижением по сравнению с ВАР с 2-кратным снижением по сравнению с контролем диабета (Таблица 7).

[0045] Таблица 7: Относительная интенсивность флуоресценции, измеряющая окислительный стресс

Образец	Относительная интенсивность флуоресценции	
	Среднее	Стандартное отклонение
Обычные	6,5	4,2
Диабетическое	23,8	3,9
ВАР (200 мг/кг)	11,5	1,4
АСЗ + ВАР (100 мг/кг + 50 мкг/кг)	8,5	2,1
АСЗ + ВАР (100 мг/кг + 200 мкг/кг)	20,8	1,8
Met	28,94	1,1

[0046] Пример 5: Карбонилирование белка и карбонилирование белка AGE в поджелудочной железе

[0047] Карбонилирование белка определяется как введение реакционноспособного карбонильного фрагмента, такого как альдегид, кетон или лактам, в белок посредством реакций, связанных с окислительным стрессом. Таким образом, термин "карбонильный стресс" был предложен для описания необычного накопления реакционноспособных карбонильных соединений из-за нарушения их продукции или клеточного метаболизма. По сравнению с другими окислительными модификациями, белковые карбонилы обладают уникальной стабильностью, могут циркулировать в крови в течение более длительного периода и иметь широкий спектр последующих функциональных последствий. Хронические заболевания, такие как диабет, заболевания легких, почечная недостаточность и болезнь Альцгеймера, являются одними из последствий карбонилированных белков. Помимо AGE, гипергликемия может усиливать карбонилирование белка. При диабете повышенный уровень активных форм кислорода (АФК) в сочетании с гипергликемией приводит к образованию реакционноспособных карбонилсодержащих промежуточных продуктов,

таких как глиоксаль и метилглиоксаль (МГ), полученных в результате окисления глюкозы. Таким образом, снижение карбонильных соединений белка рассматривается как новый механизм борьбы с хроническими заболеваниями.

[0048] Флуориметрический NBDH (7-гидразино-4-нитробензо-2,1,3-оксадиазол) анализ карбониллов белка (PC)

[0049] Этот анализ основан на реакции NBDH с карбонилами посредством образования гидразона с образованием высокофлуоресцентных продуктов (Vidal et al., 2014). Все белоксодержащие или биологические образцы разбавляли в 2 раза в PBS (фосфатно-солевой буферный раствор). 100 мкл образцов разбавленного белка помещали в черный 96-луночный микропланшет. К этому добавляли 100 мкл раствора NBDH (200 мкМ NBDH в PBS (pH 7,4) с 1 М HCl) и инкубировали при 37°C в течение 20 минут при легком встряхивании. Флуоресценцию измеряли при 560 нм, с возбуждением при 480 нм. Эффект карбонилирования белка ингибировался в 6-10 раз при индивидуальном применении куркуминоидов или ВАР, и их комбинация обеспечивала 20-кратное изменение по сравнению с гипергликемическим контролем (фиг. 2). Комбинация АС3 и ВАР показала более значительный эффект, чем обработка по-отдельности.

[0050] Пример 6: Активность в отношении DPP4,  $\alpha$ -гликозидазы и гликирования

[0051] Композиция бисдеметоксикуркумина (АС3), демонстрирующая контроль над гипергликемией путем ингибирования фермента DPP4 (таблица 8), фермента  $\alpha$ -гликозидазы (таблица 9) и влияния отдельных куркуминоидов, комплекса С3, комплекса АС3 на антигликирование и DPP4 дозозависимым образом. Комплекс АС3 был лучшим ингибитором антигликирования, чем отдельные куркуминоиды (таблица 10), а куркумин был таким же эффективным, как АС3 против DPP4 (таблица 11).

[0052] Таблица 8: Ингибирование DPP4

Концентрация АС3 (мкг/мл)	Ингибирование (%)
250	85,04
125	72,87
62,5	56,43
31,25	39,63

15,625	17,73
IC50	43,38 мкг/мл

[0053] Таблица 9: Ингибирование активности альфа-глюкозидазы

Концентрация АС3 (мкг/мл)	Ингибирование (%)
30	34,52
15	11,41
7,5	8,65

[0054] Таблица 10: Антигликирующая активность куркуминоидов через 24 и 72 ч

24 ч (320/405)					
Концентрация (мг/мл)	Куркумин	BDMC	DMC	Комплекс С3	Комплекс АС3
0,625	35,90	77,84	84,98	74,18	98,90
0,3125	29,67	62,64	73,81	61,36	92,54

72 ч (320/405)					
Концентрация (мг/мл)	Куркумин	BDMC	DMC	Комплекс С3	Комплекс АС3
0,625	44,42	42,42	57,71	47,38	92,39

[0055] Таблица 11: Анти-DPP4-активность куркуминоидов

Концентрация (мкг/мл)	Куркумин	BDMC	DMC	Комплекс С3	Комплекс АС3)
50	70,29	58,55	62,60	74,58	73,61
25	48,88	56,07	39,86	56,04	57,90
12,5	14,11	43,58	23,56	38,27	39,99

[0056] Пример 7: Составы, содержащие АС3 и  $\beta$ -амирина пальмитат

[0057] Композиция составлена вместе с фармацевтически/нутрицевтически приемлемыми эксципиентами, адьювантами, разбавителями, стабилизирующими агентами, диспергируемыми смолами, усилителями биодоступности или носителями и

вводится перорально в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательного мармелада, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных изделий, конфет или пищевых продуктов.

[0058] В родственном аспекте усилитель биодоступности выбран из группы, состоящей из пиперина (BioPerine®), кверцетина, экстракта чеснока, экстракта имбиря и нарингина. В другом связанном аспекте стабилизирующий агент выбран из группы, состоящей из розмариновой кислоты, бутилированного гидроксанизола, бутилированного гидрокситолуола, метабисульфита натрия, пропилгаллата, цистеина, аскорбиновой кислоты и токоферолов. В еще одном связанном аспекте диспергируемые камеди выбраны из группы, состоящей из агара, альгината, каррагинана, гуммиарабика, гуаровой камеди, камеди рожкового дерева, конжаковой камеди, ксантановой камеди и пектина.

[0059] В таблицах 12-16 приведены иллюстративные примеры нутрицевтических составов, содержащих бисдеметоксикуркумин

[0060] Таблица 12: Таблетки

Активные ингредиенты: АС3, β-амирина пальмитат
Экципиенты: Микрокристаллическая целлюлоза, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, BioPerine®, поливинилпирролидон/крахмал/ гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза

[0061] Таблица 13: Капсула

Активные ингредиенты: АС3, β-амирина пальмитат
Экципиенты: Микрокристаллическая целлюлоза, BioPerine®

[0062] Таблица 14: Порошок

Активные ингредиенты: АС3, β-амирина пальмитат
Экципиенты:

BioPerine®
------------

[0063] Таблица 15: Жевательный состав

Активные ингредиенты: АС3, β-амирина пальмитат
Экципиенты: BioPerine®, желатин (270 Bloom Mesh 10), рафинированный сахар, кукурузный сироп с глюкозой, лимонная кислота, молочная кислота, вода, натуральный ароматизатор манго M38630, винная кислота, рафинированный сахар

[0064] Таблица 16: Леденцовый состав

Активные ингредиенты: АС3, β-амирина пальмитат
Экципиенты: BioPerine®, сахароза, жидкая глюкоза, ароматизатор, ментол, подкислители (лимонная кислота/винная кислота/малеиновая кислота), очищенная вода

[0065] Вышеуказанные составы являются лишь иллюстративными примерами; любой состав, содержащий вышеуказанный активный ингредиент, предназначенный для указанной цели, будет считаться эквивалентным.

[0066] Другие модификации и вариации изобретения будут очевидны специалистам в данной области из приведенного выше описания и руководств. Таким образом, несмотря на то, что здесь были конкретно описаны только определенные варианты осуществления, очевидно, что в них могут быть внесены многочисленные модификации без отклонения от сущности и объема изобретения и его следует интерпретировать только в сочетании с прилагаемой формулой изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для применения в ингибировании экспрессии рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) у субъекта с хроническим воспалительным состоянием, где композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас. %.

2. Композиция для применения по п. 1, которая содержит 20-50 мас. % BDMC, 10-25 мас. % деметоксикуркумина (DMC) и 30-50 мас. % куркумина, при этом общее количество куркуминоидов в композиции находится в диапазоне 20-95 мас. %.

3. Композиция для применения по п. 1, которая дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

4. Композиция для применения по п. 1, где ингибирование экспрессии RAGE приводит к снижению экспрессии маркеров воспаления, снижению окислительного стресса и снижению уровней гликирования.

5. Композиция для применения по п. 1, где ингибирование экспрессии RAGE достигается куркуминоидами, BAP или их комбинацией, в диапазоне 1-10 мкг/мл.

6. Композиция для применения по п. 1, где ингибирование экспрессии RAGE достигается путем обработки куркуминоидами, BAP или их комбинацией, в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг, что приводит к снижению уровней экспрессии RAGE.

7. Композиция для применения по п. 4, где маркер воспаления выбран из группы, состоящей из TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ , при этом снижение экспрессии маркера воспаления достигается обработкой куркуминоидами, BAP или комбинацией, в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг.

8. Композиция для применения по п. 4, где окислительный стресс снижается у субъекта путем обработки куркуминоидами, BAP или комбинацией, в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг.

9. Композиция для применения по п. 4, где снижение уровней гликанов достигается путем обработки куркуминоидами, BAP или комбинацией, в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг.

10. Композиция для применения по п. 1, где хроническое воспалительное состояние выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета II типа, сердечно-сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, рака, периферической нейропатии, потери чувствительности и слепоты.

11. Композиция для применения по п. 1, где субъект представляет собой млекопитающее.

12. Композиция для применения по п. 1, дополнительно содержащая стабилизирующие агенты, усилители биодоступности и антиоксиданты, фармацевтически или нутрицевтически или космецевтически приемлемые эксципиенты и усилители, и вводимая перорально в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательного мармелада, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных изделий, конфет или пищевых продуктов.

13. Композиция для применения в терапевтическом лечении хронического воспалительного состояния у субъекта, где композиция содержит обогащенный бисдеметоксикуркумин (BDMC), присутствующий в количестве не менее 20 мас. %.

14. Композиция для применения по п. 13, которая содержит 20-50 мас. % BDMC, 10-25 мас. % деметоксикуркумина (DMC) и 30-50 мас. % куркумина, при этом общее количество куркуминоидов в композиции находится в диапазоне 20-95 мас. %.

15. Композиция для применения по п. 13, которая дополнительно содержит  $\beta$ -амирина пальмитат (BAP).

16. Композиция для применения по п. 13, где терапевтическое лечение хронического воспалительного состояния достигается путем ингибирования RAGE, снижения экспрессии RAGE, снижения экспрессии маркеров воспаления, снижения окислительного стресса и снижения уровней гликирования.

17. Композиция для применения по п. 16, где ингибирование RAGE достигается куркуминоидами, BAP или их комбинацией, в диапазоне 1-10 мкг/мл.

18. Композиция для применения по п. 16, где снижение экспрессии RAGE достигается путем обработки куркуминоидами, BAP или их комбинацией, в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг, что приводит к снижению уровней экспрессии RAGE.

19. Композиция для применения по п. 16, где маркер воспаления выбран из группы, состоящей из TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1 $\beta$ , при этом снижение экспрессии маркера воспаления достигается обработкой куркуминоидами, BAP или комбинацией, в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг.

20. Композиция для применения по п. 16, где окислительный стресс снижается у субъекта путем обработки куркуминоидами, BAP или комбинацией, в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг.

21. Композиция для применения по п. 16, где снижение уровней гликанов достигается путем обработки куркуминоидами, BAP или комбинацией, в диапазоне от 50 мкг/кг до 100 мг/кг.

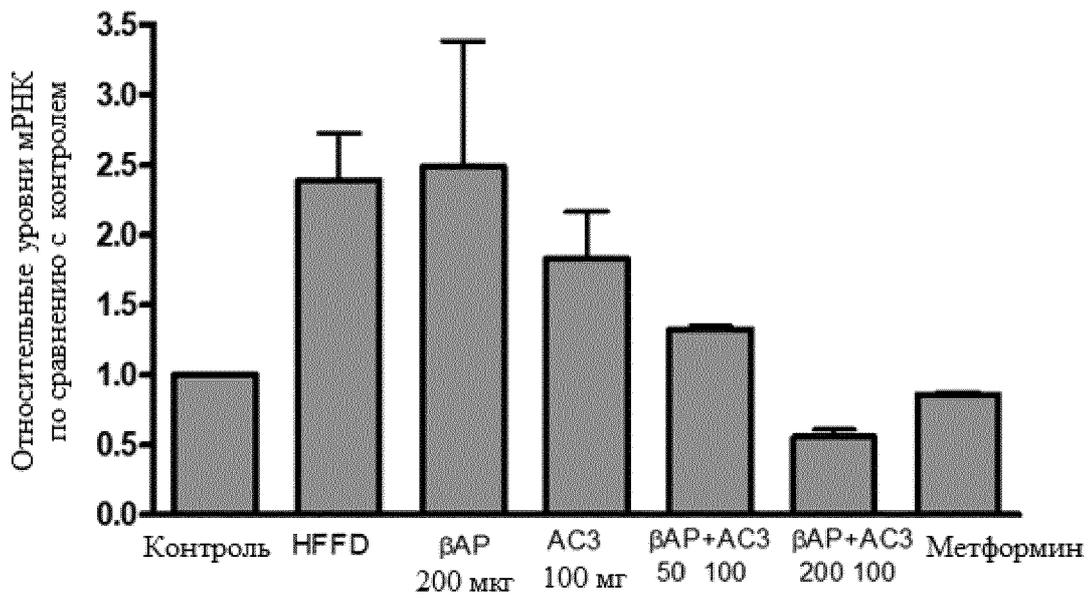
22. Композиция для применения по п. 16, где хроническое воспалительное состояние выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета II типа, сердечно-

сосудистых заболеваний, болезни Альцгеймера, рака, периферической нейропатии, потери чувствительности и слепоты.

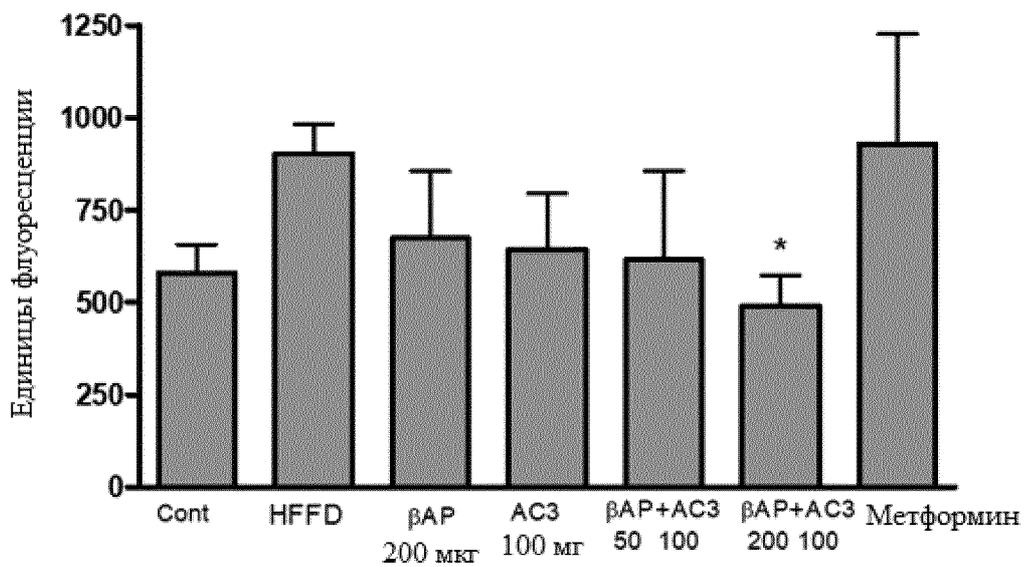
23. Композиция для применения по п. 13, которая дополнительно содержит стабилизирующие агенты, усилители биодоступности и антиоксиданты, фармацевтически или нутрицевтически или космецевтически приемлемые эксципиенты и усилители, и вводимая перорально в форме таблеток, капсул, сиропов, жевательного мармелада, порошков, суспензий, эмульсий, жевательных изделий, конфет или пищевых продуктов.

24. Композиция для применения по п. 13, где субъект представляет собой млекопитающее.

Композиции для нацеливания на рецептор конечных продуктов гликирования (rage) при хроническом воспалительном состоянии



Фиг. 1



Фиг. 2